

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Methotrexát Denk 7,5 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Methotrexát Denk 10 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Methotrexát Denk 15 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Methotrexát Denk 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Methotrexát Denk 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 25 mg methotrexátu.

Methotrexát Denk 7,5 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka s 0,3 ml injekčního roztoku obsahuje 7,5 mg methotrexátu.

Methotrexát Denk 10 mg roztok pro injekci v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka s 0,4 ml injekčního roztoku obsahuje 10,0 mg methotrexátu.

Methotrexát Denk 15 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka s 0,6 ml injekčního roztoku obsahuje 15,0 mg methotrexátu.

Methotrexát Denk 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka s 0,8 ml injekčního roztoku obsahuje 20,0 mg methotrexátu.

Methotrexát Denk 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka s 1,0 ml injekčního roztoku obsahuje 25,0 mg methotrexátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. FARMAKOLOGICKÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Čirý, nažloutlý roztok v předplněné injekční stříkačce

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Methotrexát Denk je indikován k léčbě

- Těžké a aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů
- Polyartritických forem těžké, aktivní juvenilní idiopatické artritidy, pokud je odpověď na nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) nedostatečná.
- Těžké formy psoriázy, která nedostatečně reaguje na jiné formy léčby, a psoriatické artritidy u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Methotrexát smí předepisovat pouze lékaři se zkušenostmi s používáním methotrexátu a s plným vědomím rizik léčby methotrexátem.

Důležité upozornění ohledně dávkování methotrexátu

V rámci léčby revmatických onemocnění nebo onemocnění kůže vyžadujících podání dávky jednou týdně **se methotrexát musí používat pouze jednou týdně**.

Nesprávné dávkování methotrexátu může vést k výskytu závažných nežádoucích účinků, včetně úmrtí. Přečtěte si, prosím, velmi pečlivě tento bod souhrnu údajů o přípravku.

Dávkování

Dávkování u dospělých pacientů s revmatoidní artritidou

Doporučená úvodní dávka je 7,5 mg methotrexátu jednou týdně. V závislosti na individuální aktivitě onemocnění a snášenlivosti pacientem lze počáteční dávku postupně zvyšovat o 2,5 mg/týden až na maximální dávku 20 mg/týden. Dávky přesahující 20 mg týdně však mohou být spojeny s významným zvýšením toxicity, zejména suprese kostní dřeně. Obecně by neměla být překročena týdenní dávka 25 mg.

Odezvu na léčbu lze obecně očekávat přibližně po 4-8 týdnech.

Po dosažení požadovaného terapeutického výsledku má být dávka postupně snižována na nejnižší možnou účinnou udržovací dávku. Po přerušení léčby se mohou příznaky onemocnění vrátit.

Léčba revmatoidní artritidy methotrexátem představuje dlouhodobou léčbu.

Dávkování u pacientů s psoriázou a psoriatickou artritidou

Doporučuje se podat testovací dávku 2,5-5 mg jeden týden před zahájením léčby, aby se zjistila toxicita. Doporučená počáteční dávka je 7,5 mg methotrexátu jednou týdně (vztaženo na dospělého člověka s průměrnou tělesnou hmotností 70 kg). Dávka se má postupně zvyšovat o 5-7,5 mg/týden při současném vyšetření laboratorních parametrů. Dávka nemá překročit 25 mg methotrexátu týdně. Dávky přesahující 20 mg týdně mohou být spojeny s významným zvýšením toxicity, zejména suprese kostní dřeně.

Odezvu na léčbu lze obecně očekávat přibližně po 2-6 týdnech.

V závislosti na klinickém obrazu a změnách laboratorních parametrů se pak v léčbě pokračuje nebo se přerušuje.

Po dosažení požadovaného terapeutického výsledku má být dávka postupně snižována na nejnižší možnou účinnou udržovací dávku. V několika výjimečných případech může být klinicky odůvodněná vyšší dávka než 25 mg, nemá se však překročit maximální týdenní dávka 30 mg methotrexátu, protože by se výrazně zvýšila toxicita.

Léčba těžké psoriázy a psoriatické artritidy methotrexátem představuje dlouhodobou léčbu.

Pediatrická populace

Dávkování u dětí a dospívajících s polyartritickými formami juvenilní idiopatické artritidy (JIA)

Doporučená dávka je 10-15 mg/m² tělesného povrchu (BSA) týdně. V případě nedostatečné odezvy na léčbu lze týdenní dávku zvýšit až na 20-30 mg/m² BSA týdně. Při zvýšení dávky je však indikována zvýšená frekvence monitorování.

Parenterální podání je omezeno na subkutánní použití.

Pacienti s JIA mají být vždy odesláni na revmatologické pracoviště specializované na léčbu dětí/dospívajících.

Použití u dětí ve věku < 3 roky se nedoporučuje, protože pro tuto populaci není k dispozici dostatek údajů o účinnosti a bezpečnosti léčby (viz bod 4.4).

Starší osoby

U starších osob musí být methotrexát používán se zvláštní opatrností. Je třeba zvážit snížení dávky vzhledem ke snížené funkci jater a ledvin a nižším zásobám folátů, které se projevují s vyšším věkem.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin (viz body 4.3 a 4.4) používejte methotrexát opatrně. Dávka má být upravena následujícím způsobem:

Clearance kreatininu (ml/min)	Dávka
≥ 60	100 %
30-59	50 %
< 30	Methotrexát se nesmí používat

Použití u pacientů s třetím distribučním prostorem (pleurální výpotek, ascites)

Vzhledem k tomu, že poločas rozpadu methotrexátu se u pacientů, kteří mají třetí distribuční prostor, může prodloužit na čtyřnásobek (4) normální doby, může být nutné snížení dávky nebo v některých případech přerušení podávání methotrexátu (viz bod 5.2 a 4.4).

Způsob podávání

Pacienta je třeba výslovně upozornit, že Methotrexát Denk se aplikuje pouze jednou týdně. Doporučuje se stanovit určitý den v týdnu jako „den pro injekci“.

Methotrexát Denk je určen k subkutánnímu (s.c.) podání (viz bod 6.6.).

Léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití. Roztok musí být před použitím vizuálně zkontrolován. Může se používat pouze číre roztoky prakticky bez částic.

Je třeba zabránit jakémukoli kontaktu methotrexátu s kůží a sliznicí. V případě kontaminace je nutné zasažené části okamžitě opláchnout velkým množstvím vody (viz bod 6.6).

Pokyny k použití předplněné injekční stříkačky naleznete v příbalové informaci pro pacienta.

Při samopodávání methotrexátu musí být pacienti poučeni a zaškoleni ve správné technice aplikace injekce. První aplikace injekce přípravku Methotrexát Denk se musí provádět pod přímým lékařským dohledem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažné a/nebo stávající aktivní infekce
- Stomatitida, vředy gastrointestinálního traktu
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min, viz bod 4.2)
- Těžká porucha funkce jater, pokud je sérový bilirubin > 5 mg/dl (85,5 μ mol/l)
- Preexistující poruchy krvetvorného systému
- Imunodeficeience
- Zvýšená konzumace alkoholu, alkoholové poškození jater nebo jiné chronické onemocnění jater
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6)
- Současné očkování živými vakcínami

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti musí být jasně upozorněni, že léčba musí podávána jednou týdně, nikoliv každý den. Nesprávné podávání methotrexátu může vést k závažným následkům, včetně potenciálně smrtelných nežádoucích účinků. Zdravotníci pracovníci a pacienti musí být jasně poučeni.

Pacienti podstupující léčbu, mají být náležitě kontrolováni, aby bylo možné bez prodlení rozpoznat a vyhodnotit známky možných toxických účinků nebo nežádoucích reakcí. Proto methotrexát mají podávat pouze lékaři, anebo pod dohledem lékařů jiné osoby, jejichž znalosti a zkušenosti zahrnují používání léčby antimetabolity.

Vzhledem k riziku závažných nebo dokonce fatálních toxických reakcí musí být pacient lékařem důkladně informován o rizicích (včetně časných příznaků a symptomů toxicity) a doporučených bezpečnostních opatřeních. Pacienti musí být informováni o nutnosti neprodleně vyhledat lékaře, pokud se objeví příznaky intoxikace, a také o následném nezbytném sledování příznaků intoxikace (včetně pravidelných laboratorních testů).

Dávky přesahující 20 mg/týden mohou být spojeny s významným zvýšením toxicity, zejména suprese kostní dřeně.

Je třeba se vyhnout kontaktu methotrexátu s kůží a sliznicemi. V případě kontaminace je třeba dotyčné části opláchnout velkým množstvím vody.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

U pacientů užívajících methotrexát byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), a to zejména při kombinaci s jinými imunosupresivy. PML může být fatální a má se vzít v úvahu při diferenciální diagnostice u imunosuprimovaných pacientů s novým výskytem nebo zhoršením se neurologických příznaků.

Doporučená vyšetření a bezpečnostní opatření

Před zahájením léčby nebo po jejím opětovném nasazení po období klidu

Musí být proveden kompletní krevní obraz s diferenciálním krevním obrazem a trombocyty, jaterní enzymy, bilirubin, sérový albumin, rentgen hrudníku a funkční vyšetření ledvin. Pokud je to klinicky indikováno, vylučte tuberkulózu a hepatitidu.

Během léčby

Níže uvedené testy se musí provádět každý týden během prvních dvou týdnů, poté každé dva týdny po dobu následujícího měsíce; poté v závislosti na počtu leukocytů a stabilitě pacienta nejméně jednou měsíčně během následujících šesti měsíců, a poté nejméně každé tři měsíce.

Zvýšenou frekvenci monitorování je třeba zvážit také při zvyšování dávky. Zejména starší pacienti mají být v krátkých intervalech vyšetřováni načasné příznaky toxicity.

1. Vyšetření dutiny ústní a krku na **slizniční změny**.
2. **Kompletní krevní obraz** s diferenciálním krevním obrazem a trombocyty.
K útlumu krvetvorby vyvolanému methotrexátem může dojít náhle a při zdánlivě bezpečných dávkách. V případě jakéhokoli významného poklesu leukocytů nebo trombocytů musí být léčba okamžitě přerušena a musí být zahájena vhodná podpůrná léčba. Pacienti musí být poučeni, aby hlásili všechny známky a příznaky svědčící o infekci. U pacientů současně užívajících hematotoxické léčivé přípravky (např. leflunomid) je třeba pečlivě sledovat krevní obraz a trombocyty.
3. **Jaterní funkční testy**.
Léčba by nemá být zahájena nebo má být přerušena, pokud existují přetrvávající nebo významné abnormality v jaterních testech, abnormality zjištěné při jiných neinvazivních vyšetřeních jaterní fibrózy nebo při jaterních biopsiích.

U 13–20 % pacientů bylo hlášeno přechodné dvojnásobné až trojnásobné zvýšení hladiny aminotransferáz oproti horní hranici normálních hodnot. Přetrvávající zvýšené hodnoty jaterních enzymů a/nebo snížení sérového albuminu mohou ukazovat na závažnou hepatotoxicitu. V případech trvale zvýšených hodnot jaterních enzymů je nutné zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby.

Histologickým změnám, fibróze a vzácněji jaterní cirhóze nemusí předcházet abnormální hodnoty jaterních testů. U cirhózy existují případy, kdy jsou hladiny aminotransferáz v normě. Proto je třeba kromě jaterních testů zvážit i neinvazivní diagnostické metody pro monitorování stavu jater. Jaterní biopsie má být zvážena individuálně s ohledem na komorbidity pacienta, anamnézu a rizika spojená s biopsií. Rizikové faktory pro hepatotoxicitu zahrnují nadměrnou předchozí konzumaci alkoholu, trvale zvýšené hladiny jaterních enzymů, onemocnění jater v anamnéze, rodinnou anamnézu dědičných jaterních onemocnění, diabetes mellitus, obezitu a předchozí užívání hepatotoxických léčivých přípravků nebo chemických látek a dlouhodobou léčbu methotrexátem.

Pokud to není naprosto nezbytné, nemají být během léčby methotrexátem podávány další hepatotoxické léčivé přípravky. Je třeba, aby se pacienti vyhnuli konzumaci alkoholu (viz body 4.3 a 4.5). U pacientů, kteří souběžně užívají jiné hepatotoxické léčivé přípravky, je třeba pečlivěji monitorovat hladiny jaterních enzymů

U pacientů s inzulin-dependentním diabetem je třeba postupovat zvlášť opatrně, protože během léčby methotrexátem se v ojedinělých případech rozvinula jaterní cirhóza, aniž by došlo k jakémukoli zvýšení hladin aminotransferáz.

4. **Funkce ledvin** má být sledována pomocí funkčních renálních testů a rozboru moči (viz body 4.2 a 4.3). Pokud se zvýší sérový kreatinin, je třeba dávku snížit. Vzhledem k tomu, že methotrexát se vylučuje převážně renální cestou, lze v případě poruchy funkce ledvin očekávat zvýšené koncentrace, které mohou vést k závažným nežádoucím účinkům. V případech možného poškození ledvin (např. u starších pacientů) je nutné pečlivější sledování. To platí zejména pro současné podávání léčivých přípravků, které ovlivňují vylučování methotrexátu, způsobují poškození ledvin (např. NSAID, nesteroidní antiflogistika) nebo mohou potenciálně vést k poruchám krve tvorby. U pacientů s poruchou funkce ledvin se současné podávání NSAID nedoporučuje. Dehydratace může rovněž zesílit toxicitu methotrexátu.
5. **Hodnocení respiračního systému:** Vyšetření pacienta s ohledem na možné plicní dysfunkce, v případě potřeby funkční vyšetření plic. Může se objevit akutní nebo chronická intersticiální pneumonitida, často spojená s eozinofilií, a byla hlášena úmrtí. Mezi příznaky obvykle patří dušnost, kašel (zejména suchý neproduktivní kašel), bolest hrudníku a horečka, kvůli kterým mají být pacienti sledováni při každé kontrolní návštěvě. Pacienti mají být informováni o riziku pneumonitidy a má jim být doporučeno, aby v případě výskytu přetrvávajícího kašle nebo dušnosti okamžitě kontaktovali svého lékaře.

Kromě toho bylo u methotrexátu používaného v revmatologických a souvisejících indikacích hlášeno plicní alveolární krvácení. Tato příhoda může být také spojena s vaskulitidou a dalšími komorbiditami. Při podezření na plicní alveolární krvácení je třeba zvážit okamžité vyšetření k potvrzení diagnózy.

U pacientů s plicními příznaky je třeba methotrexát vysadit a provést důkladné vyšetření (včetně rentgenu hrudníku) k vyloučení infekce a nádorů. Při podezření na methotrexátem indukované plicní onemocnění má být zahájena léčba kortikosteroidy a léčba methotrexátem nemá být znovu zahájena.

Plicní onemocnění vyvolaná methotrexátem nebyla vždy zcela reverzibilní.

Plicní příznaky vyžadují rychlou diagnózu a přerušení léčby methotrexátem. Plicní onemocnění vyvolaná methotrexátem, jako je pneumonitida, se mohou objevit akutně kdykoli během léčby, nebyly vždy zcela reverzibilní a byly hlášeny již při všech dávkách (včetně nízkých dávek 7,5 mg/týden).

Během léčby methotrexátem se mohou objevit oportunní infekce včetně pneumonie vyvolané *Pneumocystis jiroveci*, která může mít smrtelný průběh. Pokud se u pacienta objeví plicní příznaky, je třeba vzít v úvahu možnost pneumonie způsobené *Pneumocystis jiroveci*.

Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů s poruchou plicních funkcí.

6. Methotrexát může vzhledem ke svému účinku na **imunitní systém** zhoršit odpověď na očkování a ovlivnit výsledek imunologických testů. Současné očkování živými vakcínami se nesmí provádět.

Zvláštní opatrnosti je třeba dbát v přítomnosti neaktivních chronických infekcí (např. herpes zoster, tuberkulóza, hepatitida B nebo C) z důvodu možné aktivace.

U pacientů, kteří dostávají nízké dávky methotrexátu, se mohou vyskytnout maligní lymfomy; v takovém případě musí být methotrexát vysazen. Pokud by lymfomy spontánně neregredovaly, je nutné zahájit cytotoxickou léčbu.

U pacientů s patologickým hromaděním tekutiny v tělních dutinách („třetí prostor“), jako je ascites nebo pleurální výpotek, je plazmatický eliminační poločas methotrexátu prodloužen. Pleurální výpotky a ascites mají být před zahájením léčby methotrexátem vypuštěny.

Stavy vedoucí k dehydrataci, jako je emeze, průjem nebo stomatitida, mohou zvýšit toxicitu methotrexátu v důsledku zvýšených hladin léčivé látky. V těchto případech je třeba užívání methotrexátu přerušit, dokud příznaky neustoupí.

Průjem a ulcerózní stomatitida mohou být toxickými účinky a vyžadují přerušení léčby, jinak může dojít k hemoragické enteritidě a úmrtí v důsledku perforace střeva.

Účinnost methotrexátu mohou snížit vitaminové přípravky nebo jiné přípravky obsahující kyselinu listovou, kyselinu folinovou nebo jejich deriváty.

U některých jedinců užívajících methotrexát byla pozorována fotosenzitivita projevující se jako silné spálení sluncem (viz bod 4.8). Je nutné se vyhnout expozici intenzivnímu slunečnímu světlu nebo UV záření, pokud to není indikováno ze zdravotních důvodů. Pacienti musí používat vhodné prostředky k ochraně před intenzivním slunečním světlem.

Při léčbě methotrexátem se může znovu objevit radiací vyvolaná dermatitida a spálení od slunce (recall-reakce). Psoriatické léze se mohou zhoršit při ozařování UV zářením a současném podávání methotrexátu.

Ve vzácných případech bylo hlášeno, že současné podávání antagonistů folátů, jako je trimethoprim/sulfametoxazol, způsobuje akutní megaloblastickou pancytopenii.

Encefalopatie/leukoencefalopatie byly hlášeny u onkologických pacientů léčených methotrexátem a nelze je vyloučit ani při léčbě methotrexátem v neonkologických indikacích.

Dětská populace

Použití u dětí ve věku < 3 roky se nedoporučuje, protože pro tuto populaci není k dispozici dostatek údajů o účinnosti a bezpečnosti léčby (viz bod 4.2).

Fertilita a reprodukce

Fertilita

Bylo hlášeno, že methotrexát u člověka během léčby a po krátké období po jejím přerušení způsobuje oligospermii, poruchu menstruace a amenoreu, přičemž způsobuje narušení fertility, a ovlivňuje spermatogenezi a oogenezi během období léčby. Tyto účinky jsou pravděpodobně po přerušení léčby reverzibilní.

Teratogenita - reprodukční riziko

Methotrexát má u člověka embryotoxické účinky, způsobuje potraty a defekty plodu. Proto je nutné se ženami ve fertilním věku probrat možná rizika vlivu na reprodukci, přerušení těhotenství a kongenitální malformace (viz bod 4.6).

Před použitím přípravku Methotrexát Denk je nutné vyloučit těhotenství. Pokud jsou léčeny ženy ve fertilním věku, musí být během léčby a minimálně šest měsíců poté používána účinná antikoncepce.

Antikoncepce u mužů viz bod 4.6.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční stříkačce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V pokusech na zvířatech způsobily nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) včetně kyseliny salicylové snížení tubulární sekrece methotrexátu a následně zvýšily jeho toxické účinky. V klinických studiích, kde byly NSAID a kyselina salicylová podávány jako konkomitantní léčba pacientům s revmatoidní artritidou, však nebylo pozorováno zvýšení nežádoucích účinků. V léčbě revmatoidní artritidy těmito léky lze pokračovat i během léčby nízkými dávkami methotrexátu, ale pouze pod přísným lékařským dohledem.

Pravidelná konzumace alkoholu a podávání dalších hepatotoxických léčivých přípravků zvyšuje pravděpodobnost hepatotoxických účinků methotrexátu.

Pacienti užívatelé během léčby methotrexátem potenciálně hepatotoxické a hematotoxické léčivé přípravky (např. leflunomid, azathioprin, sulfasalazin a retinoidy) mají být pečlivě sledováni s ohledem na možnou zvýšenou hepatotoxicitu. Během léčby methotrexátem je třeba se vyhnout konzumaci alkoholu.

Podávání dalších hematotoxických léčivých přípravků) zvyšuje pravděpodobnost výskytu závažných hematotoxických nežádoucích účinků methotrexátu. Souběžné podávání metamizolu a methotrexátu může zvýšit hematotoxický účinek methotrexátu, a to hlavně u starších pacientů. Z tohoto důvodu nemají být tyto přípravky používány souběžně.

Je třeba si uvědomit farmakokinetické interakce mezi methotrexátem, antikonvulzivou (snížení hladiny methotrexátu v krvi) a 5-fluorouracilem (zvýšení $t_{1/2}$ 5-fluorouracilu).

Salicyláty, fenylobutazon, fenytoin, barbituráty, trankvilizéry, perorální kontraceptiva, tetracykliny, deriváty amidopyrinu, sulfonamidy a kyselina p-aminobenzoová vytěsňují methotrexát z vazby na sérový albumin a zvyšují tak biologickou dostupnost (nepřímé zvýšení dávky). Probenecid a slabé organické kyseliny mohou také snižovat tubulární sekreci methotrexátu, a tím způsobovat i nepřímé zvýšení dávky.

Antibiotika jako penicilin, glykopeptidy, sulfonamidy, ciprofloxacin a cefalotin mohou v ojedinělých případech snížit renální clearance methotrexátu, takže může dojít ke zvýšení sérových koncentrací methotrexátu se současnou hematologickou a gastrointestinální toxicitou.

Perorální antibiotika, jako jsou tetracykliny, chloramfenikol a nevstřebatelná širokospektrá antibiotika, mohou v důsledku inhibice střevní flóry nebo potlačení bakteriálního metabolismu snížit střevní absorpci methotrexátu nebo narušit enterohepatální oběh.

Při (předchozí) léčbě látkami, které mohou mít nežádoucí účinky na kostní dřeň (např. sulfonamidy, trimetoprim-sulfametoxazol, chloramfenikol, pyrimetamin), je třeba myslet na možnost výrazných poruch krvetvorby.

Současné podávání léčivých přípravků, které způsobují nedostatek folátů (např. sulfonamidy, trimetoprim/sulfametoxazol), může vést ke zvýšené toxicitě methotrexátu. Zvláštní opatrnosti je proto třeba dbát i v případě existujícího nedostatku kyseliny listové.

Na druhou stranu současné podávání léků obsahujících kyselinu listovou nebo vitaminových přípravků, které obsahují kyselinu listovou nebo její deriváty, může účinnost methotrexátu snížit.

Zvýšení toxicity methotrexátu se obecně nepředpokládá při současném užívání methotrexátu s jinými antirevmatiky (např. sloučeniny zlata, penicilamin, hydroxychlorochin, sulfasalazin, azathioprin, cyklosporin).

Ačkoli kombinace methotrexátu a sulfasalazinu může zvýšit účinnost methotrexátu v důsledku inhibice syntézy kyseliny listové vlivem sulfasalazinu, a může tak vést ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků, byly tyto účinky pozorovány pouze u jednotlivých pacientů v rámci několika studií.

Současné podávání inhibitorů protonové pumpy, jako je omeprazol nebo pantoprazol, může vést k interakcím: současné podávání methotrexátu a omeprazolu vedlo ke zpoždění renální eliminace methotrexátu. Při kombinaci s pantoprazolem byla v jednom případě hlášena inhibice renální eliminace metabolitu 7-hydroxymethotrexátu s myalgií a třesavkou.

Methotrexát může snižovat clearance teofylinu. Proto je třeba při současném podávání methotrexátu sledovat hladiny teofylinu v krvi.

Během léčby methotrexátem je třeba se vyvarovat nadměrné konzumace nápojů obsahujících kofein nebo teofylin (káva, nealkoholické nápoje obsahující kofein, černý čaj), protože účinnost methotrexátu může být snížena v důsledku možné interakce mezi methotrexátem a methyloxantiny na adenosinových receptorech.

Kombinované užívání methotrexátu a leflunomidu může zvýšit riziko vzniku pancytopenie.

Methotrexát vede ke zvýšení plazmatických hladin merkaptopurinů. Proto může jejich kombinace vyžadovat úpravu dávky.

Zejména v případě ortopedických operací, kde je vysoká náchylnost k infekcím, je třeba kombinaci methotrexátu s imunomodulancii používat s opatrností.

Použití oxidu dusného zesiluje účinek methotrexátu na metabolismus folátů, což vede ke zvýšení toxicity, jako je závažná nepredikovaná myelosuprese a stomatitida. I když tento účinek lze omezit podáním kalcium-folinátu, je nutné se vyhnout souběžnému podávání.

Kolestyramin může zvýšit nerenální eliminaci methotrexátu přerušáním enterohepatálního oběhu. V kombinaci s jinými cytostatiky je třeba zvážit opožděnou clearance methotrexátu. Radioterapie během užívání methotrexátu může zvýšit riziko nekrózy měkkých tkání nebo kostí.

Na základě možného účinku na imunitní systém může methotrexát zfalšovat výsledky očkování a testů (imunologické postupy k zaznamenání imunitní reakce). Během léčby methotrexátem se nesmí provádět souběžné očkování živými vakcínami (viz body 4.3 a 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Ženy nesmějí v průběhu léčby methotrexátem otěhotnět, proto je nutné, aby během léčby a alespoň 6 měsíců poté používaly účinnou antikoncepci (viz bod 4.4). Před zahájením léčby musí být ženy ve

fertilním věku informovány o riziku malformací spojených s methotrexátem a je nutno s určitostí vyloučit stávající těhotenství pomocí vhodných prostředků, např. těhotenským testem. Během léčby je třeba těhotenské testy opakovat tak často, jak je to z klinického hlediska nutné (např. po každém vynechání antikoncepce). Pacientky ve fertilním věku je nutno poučit o prevenci a plánování těhotenství.

Antikoncepce u mužů

Není známo, zda je methotrexát přítomen ve spermatu. Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že methotrexát je genotoxický, proto nelze zcela vyloučit riziko genotoxických účinků na spermie. Omezené klinické důkazy nenaznačují zvýšené riziko malformací či spontánního potratu po paternální expozici methotrexátu podávaného v nízké dávce (méně než 30 mg/týden). U vyšších dávek neexistuje dostatečné množství údajů pro odhad rizik malformací nebo spontánního potratu po paternální expozici.

Jako preventivní opatření se u sexuálně aktivních mužů nebo jejich partnerek doporučuje používání spolehlivé antikoncepce během léčby muže a po dobu minimálně 3 měsíců po ukončení podávání methotrexátu. Muži během léčby methotrexátem a po dobu 3 měsíců po přerušení podávání methotrexátu nesmí darovat sperma.

Těhotenství

Podávání methotrexátu v průběhu těhotenství je u neonkologických indikací kontraindikováno (viz bod 4.3). Pokud by však během léčby methotrexátem a až do šesti měsíců poté došlo k otěhotnění, je nutno, aby lékař informoval ženu o riziku škodlivého vlivu léčby na dítě, přičemž k potvrzení normálního vývoje plodu je nutné provést ultrasonografické vyšetření.

Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že podávání methotrexátu je spojeno s reprodukční toxicitou, zejména v prvním trimestru (viz bod 5.3). Methotrexát má u člověka teratogenní účinky. Bylo hlášeno, že může způsobit úmrtí plodu, vést k potratu a/nebo vzniku kongenitálních malformací (např. kraniofaciálních, kardiovaskulárních, vad centrálního nervového systému a končetin).

Methotrexát má u člověka silně teratogenní účinky, přičemž v případě expozice během těhotenství existuje zvýšené riziko spontánních potratů, intrauterinní růstové retardace a kongenitálních malformací

- Spontánní potraty byly hlášeny u 42,5 % těhotných žen léčených methotrexátem podávaným v nízké dávce (méně než 30 mg/týden) oproti 22,5 % těhotných žen se stejným onemocněním léčených jinými přípravky než methotrexátem.
- Závažné vrozené vady se vyskytly u 6,6 % živě narozených dětí u žen léčených během těhotenství methotrexátem podávaným v nízké dávce (méně než 30 mg/týden) oproti 4 % živě narozených dětí u žen se stejným onemocněním léčených jinými přípravky než methotrexátem.

K dispozici není dostatečné množství údajů ohledně expozice methotrexátu v dávce vyšší než 30 mg/týden během těhotenství, očekává se však vyšší výskyt spontánních potratů a kongenitálních malformací.

V případech, kdy bylo podávání methotrexátu před početím ukončeno, byl hlášen normální průběh těhotenství.

Kojení

Vzhledem k tomu, že methotrexát přechází do lidského mléka a může způsobit toxicitu u kojených dětí, je léčba během kojení kontraindikována (viz bod 4.3). Pokud by bylo užívání methotrexátu v období kojení nezbytné, je třeba kojení před léčbou ukončit.

Fertilita

Methotrexát ovlivňuje spermatogenezi a oogenezi a může snižovat fertilitu. U člověka bylo hlášeno, že methotrexát způsobuje oligospermii, poruchu menstruace a amenoreu. Tyto účinky jsou pravděpodobně po přerušení léčby ve většině případů reverzibilní.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Methotrexát Denk má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Během léčby se mohou objevit příznaky ovlivnění centrálního nervového systému (CNS), jako je únava a zmatenost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky methotrexátu patří suprese kostní dřeně, plicní toxicita, hepatotoxicita, renální toxicita, neurotoxicita, tromboembolické příhody, anafylaktický šok a Stevensův-Johnsonův syndrom.

Mezi nejčastěji (velmi často) pozorované nežádoucí účinky methotrexátu patří gastrointestinální poruchy (např. stomatitida, dyspepsie, bolest břicha, nauzea, nechutenství) a abnormální jaterní testy (např. zvýšená alaninaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST), bilirubin, alkalická fosfatáza). Dalšími obvykle (často) se vyskytujícími nežádoucími účinky jsou leukopenie, anemie, trombopenie, bolest hlavy, únava, ospalost, pneumonie, intersticiální alveolitida/pneumonitida často spojená s eozinofilií, orální vředy, průjem, exantém, erytém a pruritus.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je suprese hematopoetického systému a gastrointestinální poruchy.

Přehled nežádoucích účinků

Četnosti jsou definovány podle následující konvence:

velmi časté ($\geq 1/10$) časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

V rámci každé skupiny četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Třída systémových orgánů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Méně časté	Faryngitida
	Vzácné	Infekce (včetně reaktivace neaktivní chronické infekce), sepse, konjunktivitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Velmi vzácné	Lymfom (viz „popis“ níže)
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Leukopenie, anemie, trombocytopenie
	Méně časté	Pancytopenie
	Velmi vzácné	Agranulocytóza, těžký průběh útlumu kostní dřeně, lymfoproliferativní poruchy (viz „popis“)
	Není známo	Eozinofilie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Alergické reakce, anafylaktický šok, hypogamaglobulinemie
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Nástup onemocnění diabetes mellitus
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Deprese, zmatenost
	Vzácné	Změny nálady
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy, únava, ospalost
	Méně časté	Závrať
	Velmi vzácné	Bolest, svalová astenie nebo parestezie/hypestezie, změny chuti (kovová pachut'), křeče, meningismus, akutní aseptická meningitida, paralýza
	Není známo	Encefalopatie/leukoencefalopatie
Poruchy oka	Vzácné	Poruchy vidění

	Velmi vzácné	Zhoršené vidění, retinopatie
Srdeční poruchy	Vzácné	Perikarditida, perikardiální výpotek, perikardiální tamponáda
Cévní poruchy	Vzácné	Hypotenze, tromboembolické příhody
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Pneumonie, intersticiální alveolitida/pneumonitida často spojená s eozinofilií. Příznaky svědčící o potenciálně závažném poškození plic (intersticiální pneumonitida) jsou: suchý, neproduktivní kašel, dušnost a horečka.
	Vzácné	Plicní fibróza, pneumonie způsobená Pneumocystis jirovecii, dušnost a bronchiální astma, pleurální výpotek.
	Není známo	Epistaxe, plicní alveolární krvácení
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Stomatitida, dyspepsie, nauzea, ztráta chuti k jídlu, bolest břicha
	Časté	Vředy v ústech, průjem
	Méně časté	Gastrointestinální vředy a krvácení, enteritida, zvracení, pankreatitida
	Vzácné	Zánět dásní
	Velmi vzácné	Hemateméza, hematoorea, toxické megakolon
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Abnormální jaterní funkční testy (zvýšená ALT, AST, alkalická fosfatáza a bilirubin)
	Méně časté	Cirhóza, fibróza a tuková degenerace jater, snížení sérového albuminu
	Vzácné	Akutní hepatitida
	Velmi vzácné	Jaterní selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Exantém, erytém, pruritus
	Méně časté	Fotosenzitivní reakce, vypadávání vlasů, zvětšení revmatických uzlů, kožní vřed, herpes zoster, vaskulitida, herpetiformní kožní erupce, kopřivka
	Vzácné	Zvýšená pigmentace, akné, petechie, ekchymóza, alergická vaskulitida
	Velmi vzácné	Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom), zvýšená pigmentace nehtů, akutní paronychium, furunkulóza, teleangiektázie
	Není známo	Kožní exfoliace/ exfoliativní dermatitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	Artralgie, myalgie, osteoporóza
	Vzácné	Stresová zlomenina
	Není známo	Osteonekróza čelistí (sekundární při lymfoproliferativních onemocněních)
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Zánět a ulcerace močového měchýře, porucha funkce ledvin, poruchy mikce
	Vzácné	Selhání ledvin, oligurie, anurie, poruchy elektrolytové rovnováhy
	Není známo	Proteinurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Zánět a ulcerace pochvy
	Velmi vzácné	Ztráta libida, impotence, gynekomastie, oligospermie, poruchy menstruace, vaginální výtok
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Vzácné	Horečka, poruchy hojení ran
	Není známo	Astenie
		Nekróza v místě vpichu
		Edém

Popis vybraných nežádoucích účinků

Lymfom/lymfoproliferativní poruchy: byly hlášeny jednotlivé případy lymfomu a jiných lymfoproliferativních poruch, které v řadě případů ustoupily po ukončení léčby methotrexátem.

Výskyt a stupeň závažnosti nežádoucích účinků závisí na velikosti dávky a frekvenci podávání. Protože se však závažné nežádoucí účinky mohou objevit i při nižších dávkách, je nezbytné, aby byli pacienti pravidelně v krátkých intervalech sledováni lékařem.

Subkutánní aplikace methotrexátu je lokálně dobře snášena. Byly pozorovány pouze mírné lokální kožní reakce (jako je pocit pálení, erytém, otok, změna barvy, pruritus, silné svědění, bolest), které v průběhu léčby slábly.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Nežádoucí toxické účinky methotrexátu postihují především hematopoetický a gastrointestinální systém. Mezi příznaky patří leukocytopenie, trombocytopenie, anemie, pancytopenie, neutropenie, útlum kostní dřeně, mukozitida, stomatitida, orální ulcerace, nauzea, zvracení, gastrointestinální ulcerace a gastrointestinální krvácení. U některých pacientů se nevyskytly žádné příznaky předávkování. Existují zprávy o úmrtí v důsledku sepse, septického šoku, selhání ledvin a aplastické anemie.

Léčba předávkování

Specifickým antidotem k neutralizaci nežádoucích toxických účinků methotrexátu je folinát vápenatý. V případě náhodného předávkování má být do 1 hodiny podána intravenózně nebo intramuskulárně dávka folinátu vápenatého stejná nebo vyšší než inkriminovaná dávka methotrexátu a v dávkování se má pokračovat, dokud hladina methotrexátu v séru neklesne pod 10^{-7} mol/l.

V případě masivního předávkování může být nutná hydratace a alkalizace moči, aby se zabránilo vysrážení methotrexátu a/nebo jeho metabolitů v ledvinných tubulech. Nebylo prokázáno, že by hemodialýza nebo peritoneální dialýza zlepšily eliminaci methotrexátu. Účinná clearance methotrexátu byla zaznamenána při akutní, intermitentní hemodialýze s použitím vysokoprůtokového dialyzátoru.

U pacientů s revmatoidní artritidou, polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou, psoriatickou artritidou nebo psoriázou může podávání kyseliny listové nebo folinové snížit toxicitu methotrexátu (gastrointestinální příznaky, zánět ústní sliznice, vypadávání vlasů a zvýšení hodnot jaterních enzymů) (viz bod 4.5). Před použitím přípravků s kyselinou listovou se doporučuje sledovat hladiny vitamínu B12, protože kyselina listová může maskovat existující nedostatek vitamínu B12, zejména u dospělých starších 50 let.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika a imunomodulancia, jiná imunosupresiva, ATC kód: L04AX03

Methotrexát je antagonist kyseliny listové, který patří do skupiny cytotoxických látek známých jako antimetabolity. Působí kompetitivní inhibicí enzymu dihydrofolátreduktázy, a tím inhibuje syntézu DNA. Dosud nebylo objasněno, zda je účinnost methotrexátu při léčbě psoriázy, psoriatické artritidy a chronické polyartritidy způsobena protizánětlivým nebo imunosupresivním účinkem a do jaké míry se na těchto účincích podílí methotrexátem indukované zvýšení extracelulární koncentrace adenosinu v místech zánětu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se methotrexát absorbuje z gastrointestinálního traktu. Při podávání nízkých dávek (7,5 mg/m² až 80 mg/m² BSA) má methotrexát průměrnou biologickou dostupnost přibližně 70 %, i když je možná značná interindividuální a intraindividuální variabilita (25-100 %). Vrcholové plazmatické koncentrace jsou dosaženy během 1-2 hodin. Subkutánní, intravenózní a intramuskulární podání prokázalo podobnou biologickou dostupnost.

Distribuce

Přibližně 50 % methotrexátu se váže na sérové bílkoviny. Po distribuci do tělesných tkání lze nalézt vysoké koncentrace ve formě polyglutamátů zejména v játrech, ledvinách a slezině, kde se mohou udržet týdny nebo měsíce. Při podávání nízkých dávek přechází methotrexát do tělesných tekutin v minimálním množství; při vysokých dávkách (300 mg/kg tělesné hmotnosti) byly v tělesných tekutinách naměřeny koncentrace mezi 4 a 7 µg/ml. Průměrný terminální poločas je 6-7 hodin a vykazuje značné rozdíly (3-17 hodin). Poločas může být prodloužen na čtyřnásobek (4) normální délky u pacientů s třetími prostory (pleurální výpotek, ascites).

Biotransformace

Přibližně 10 % podaného methotrexátu je metabolizováno intrahepatálně. Hlavním metabolitem je 7-hydroxymethotrexát.

Eliminace

Vylučování probíhá převážně v nezměněné formě, a to především ledvinami prostřednictvím glomerulární filtrace a aktivní sekrece v proximálních tubulech. Přibližně 5-20 % methotrexátu a 1-5 % 7-hydroxymethotrexátu se vylučuje žlučí. Existuje výrazný enterohepatální oběh.

V případě renální insuficience je eliminace výrazně opožděna. Není známo, zda jaterní insuficience zhoršuje eliminaci.

Methotrexát prochází placentární bariérou u potkanů a opic.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Chronická toxicita

Studie chronické toxicity na myších, potkanech a psech prokázaly toxické účinky v podobě gastrointestinálních lézí, myelosuprese a hepatotoxicity.

Mutagenní a karcinogenní potenciál

Dlouhodobé studie na potkanech, myších a křečcích neposkytly žádný důkaz nádorového potenciálu methotrexátu. Methotrexát vyvolává genové a chromozomové mutace jak *in vitro*, tak *in vivo*. Existuje podezření na mutagenní účinek u lidí.

Reprodukční toxikologie

Teratogenní účinky byly zjištěny u čtyř druhů zvířat (potkani, myši, králíci, kočky). U opic rhesus se nevyskytly žádné malformace srovnatelné s lidmi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Vzhledem k absenci studií kompatibility se tento léčivý přípravek nesmí mísit s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.
Neuchovávejte v chladničce a chraňte před mrazem.
Injekční stříkačku uchovávejte ve vnějším obalu, aby byla chráněna před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Methotrexát Denk je dostupný v předplněných injekčních stříkačkách z bezbarvého skla (třídy I) o objemu 1 ml. Je přiložena jehla z nerezové oceli, brombutylová pryžová zátka pístu a kryt jehly.

Velikosti balení:

Jednotlivé balení po 1 injekční stříkačce, 5 stříkačkách, 12 stříkačkách
Vícečetné balení po 2 stříkačkách (2 balení po 1 stříkačce).
Vícečetné balení po 4 stříkačkách (4 balení po 1 stříkačce).
Vícečetné balení po 5 stříkačkách (5 balení po 1 stříkačce).
Vícečetné balení po 6 stříkačkách (6 balení po 1 stříkačce).
Vícečetné balení po 8 stříkačkách (8 balení po 1 stříkačce).
Vícečetné balení po 10 stříkačkách (10 balení po 1 stříkačce).
Vícečetné balení po 12 stříkačkách (12 balení po 1 stříkačce).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Manipulace a likvidace musí odpovídat manipulaci s jinými cytotoxickými přípravky v souladu s místními požadavky. Těhotné zdravotnické pracovníce nesmí s methotrexátem manipulovat a/nebo jej podávat.

Methotrexát nesmí přijít do styku s kůží nebo sliznicí. V případě kontaminace musí být postižené místo okamžitě opláchnuto dostatečným množstvím vody.

Methotrexát Denk je určen k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Jakýkoli nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharma Resources GmbH
Domeierstraße 29/31
31785 Hameln
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Methotrexát Denk 7,5 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce : 29/155/20-C
Methotrexát Denk 10 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce : 29/390/20-C
Methotrexát Denk 15 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce 29/391/20-C
Methotrexát Denk 20 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce 29/392/20-C
Methotrexát Denk 25 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce 29/393/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

22. 12. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 12. 2024